Untersuchungen über den Bremseffekt von Methylnortestosteron auf die Ovarialfunktion weißer Ratten

von

LAME AKHUNDZADEH

1960

Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Bickenbach

Untersuchungen über den Bremseffekt von Methylnortestosteron auf die Ovarialfunktion weißer Ratten.

Inaugural - Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Lame Akhundzadeh
aus
Teheran/Iran
1960

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. G. Döring
Mitberichterstatter: Professor Dr. W. Bickenbach
Dekan: Professor Dr. Dr. H. Eyer
Tag der mündlichen Prüfung: 21. 12. 1960

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Untersuchungen über den Bremseffekt von Methylnortestosteron auf die Ovarialfunktion weißer Ratten.

I. Der normale weibliche Zyklus

II. Zyklusstörungen
- a. psychisch-vegetative
- b. traumatische
- c. hormonelle

III. Änderung des Zyklus durch Methylnortestosteron (MNT)
- a. Chemie, Physiologie und Pharmakologie des MNT
- b. Bisher bekannte Versuchsergebnisse mit MNT

IV. Eigene Untersuchungen mit MNT bei weißen Ratten
- a. Material und Methodik
- b. Versuchsdurchführung
- c. Versuchsergebnisse
- d. Kritische Auswertung

V. Zusammenfassung

I. Der weibliche Zyklus:

Alle Vorgänge, die in einem Zusammenhang mit der Fortpflanzung stehen, verlaufen unter bestimmten Naturgesetzen und innerhalb einer natürlichen Ordnung. Ein ungestörter Ablauf einer Schwangerschaft ist nur dann möglich, wenn in vierwöchentlichen Zeitabständen ein reifes Ei den Eierstock verläßt und bei eingetretener Befruchtung Gelegenheit hat, sich in einer bis zur Schwangerschaft im gleichen Rhythmus immer wieder neu erstehenden und für die besondere Aufgabe vorbereiteten Schleimhaut einzunisten. Dieser Aufgabe dienen letzlich die in immer gleicher und gesetzmäßiger Weise sich abspielenden Vorgänge im weiblichen Zyklus. Der Zyklus ist also eine in sich geschlossene Einheit mit einem sich innerhalb 4 Wochen abspielenden anatomischen und funktionellen Phasenwechsel im Ovarium, dessen Folgen am Uterus der Frau unmittelbar erscheinen.

Die im Zyklus am Ovar sich abspielenden Geschehnisse sind zweifacher Natur und zwar exkretorischer wie inkretorischer. 1672 erschien die bedeutungsvolle Arbeit von R e g n i e r d e G r a f (1), in der erstmalig die Follikel des Ovars und der Gelbkörper einer genaueren Untersuchung unterzogen wurden. Es vergingen aber noch mehr als 150 Jahre, bis 1827 der Zoologe Karl E. B a e r (2) die Zelle im Follikel entdeckte. Zur gleichen Zeit (1830) machte der Physiologe Joh. M ü l l e r (3)

Beobachtungen über die Absonderung von Stoffen aus Drüsen in die Blutbahn. Aber erst F r a e n k e l (4) war es vorbehalten, die Abhängigkeit der Menstruation von der Funktion des Corpus luteum im Ovarium der Frau zu erkennen und damit erstmals nähere Einzelheiten über die inkretorische Aufgabe des Ovars mitzuteilen.

Zunächst war das Follikelhormon, welches ganz allgemein als das weibliche "Sexualhormon" angesehen wurde, Gegenstand näherer Untersuchungen. Es konnte festgestellt werden, daß die Aufgabe dieses Follikelhormons die Schaffung eines muskelkräftigen und hinsichtlich Größe, Muskeltonus und Durchsaftung funktionstüchtigen Fruchthalters, sowie nach menstrueller Abstoßung der nicht benötigten prägraviden Uterusschleimhaut in der stets neu einsetzenden Proliferation eines Eibettes die im Zyklus immer wiederkehrende Erneuerung des Endometriums ist.

Unter Berufung auf die Untersuchungen von P i n c u s und Z a h l (5) an Kaninchen und auf eigene Ergebnisse machen sich G. van S. S m i t h und W. S m i t h (6) folgende Vorstellungen über den Stoffwechsel des Follikelhormons während eines Zyklus: Das Follikelhormon besteht in der ersten Hälfte des Zyklus aus einer Fraktion, die wahrscheinlich mit dem Östradiol identisch ist. Dieses befindet sich mit dem gleichzeitig vorhandenen Östron im Zustand eines labilen Gleichgewichts,

in dem das eine reversibel in das andere übergehen kann. Nach der Ovulation und Einschaltung eines Corpus luteum und vielleicht auch des Endometriums wird das Östron irreversibel in zunehmenden Maße in Östriol überführt, dieses aber zerstört. Auf diese Weise nimmt das Follikelhormon rasch ab, da in der zweiten Zyklushälfte ein stufenweiser Abbau von Östradiol her über das Östron zu Östriol erfolgt. Die Verfasser vermuten, daß das follikelhormonale Endprodukt Östriol selbst in Stoffe, die für die Gefäßwand giftig sind, überführt wird.

Dem anderen im Ovarium vorhandenen Hormon, dem Corpus luteum-Hormon, wird die Aufgabe der intrauterinen Brutpflege zugesprochen. Es sorgt für den Umbau der hochproliferierten hochgewachsenen Uterusschleimhaut zum eigentlichen Eibett, zum prädezidualen Endometrium und verleiht ihm dann auch die Fähigkeit zur Aufnahme und Ernährung des befruchteten Eies. Ferner wird ihm eine Einwirkung auf den Tonus der glatten Muskulatur des Uterus, Darmes und Ureteren zugeschrieben. C o r n e r und A l l e n (7) gelang es 1928 an Kaninchen, denen nach Belegen die Corpora lutea entfernt worden waren, durch Zufuhr von Gelbkörperextrakten trotzdem die Implantation der befruchteten Eier und einen weiteren ungestörten Ablauf der Schwangerschaft zu erzielen. Durch diese Untersuchungen konnte die progestative Wirkung des Corpus luteum-Hormons bewiesen werden. Die

Isolierung dieses Wirkstoffes und seine chemische Strukturaufklärung gelang 1934 B u t e n a n d t , W e s t p h a l und H o h l w e g (8). Und zwar zeigte es sich, daß diese beiden Hormone des Ovariums sich chemisch nur unwesentlich voneinander unterscheiden, während sie, wie eben beschrieben, in ihrer biologischen Wirkung recht unterschiedlich sind. Im Tierexperiment kann dies durch die Teste von Allen-Doisy und Corner-Clauberg bewiesen werden.

Zu den weiblichen Sexualhomonen treten nach den Untersuchungen von A s c h h e i m und Z o n d e k (9) sowie von P. E. S m i t h (10) noch die gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens, welche einmal das Follikelwachstum anregen (Prolan A) und zum anderen die Luteinisierung der geplatzten Follikel bewirken (Prolan B). Nach dem heutigen Stand der Dinge beeinflußt die Hypophyse den Zyklus durch drei Wirkstoffe, nämlich durch das follikelstimulierende Hormon (FSH, Prolan A), das Luteinisierungshormon (LH, Prolan B) und das luteotrope Hormon (LTH). Das FSH fördert nur das Follikelwachstum, das LH und das LTH beeinflußt wahrscheinlich die Stimulierung oder die Aufrechterhaltung der Steroidproduktion im Eierstock (R o c k e n s c h a u b (11)). Diese drei gonadotropen Hormone sind aber wiederum voneinander abhängig und zwar kann eine Ovulation mit LH nur dann erreicht werden, wenn das FSH in einem bestimmten Verhältnis dazu vorhanden

ist. Der Follikel muß außerdem durch FSH entsprechend vorbereitet sein. Wie Z o n d e k (12) nachwies, kann eine Ovulation verhindert werden, wenn LH in einer zu hohen Dosis verabreicht wird. Auch F e v o l d (13) wies nach, daß man eine Hemmung durch LH erreichen kann. Nach B u r r o w s (14) scheint aber für die Erhaltung der Gelbkörper eine Hemmung des FSH notwendig; demnach wäre FSH ein Antagonist zu LTH. Zwischen dem Prolan A (FSH) einerseits und dem Prolan B (LH), sowie dem Prolaktin (LTH andererseits muß also ein Gleichgewicht vorhanden sein. Die Bildung von Steroidhormonen zunacnst in den Follikeln und später in den Gelbkörpern wird nach entsprechender Vorbereitung durch das FSH, durch das LH und LTH angeregt und unterhalten. Andererseits greifen die produzierten Steroidhormone ihrerseits wieder in den Wirkungsmecnanismus der Hypophyse in ganz bestimmter Weise ein, und zwar hemmen sie in großen Dosen sowohl das FSH, wie das LH und LTH, während sie in kleinen Mengen verabreicht in ihrer Wirkungsweise unterschiedlich sind. So konnten die Arbeiten von H i s a w (15) und H o h l w e g (16) zeigen, daß die Östrogene das FSH bereits hemmen, während sie die Produktion von LH vorerst noch stimulieren. R e e c e und T u r n e r (17) und L e w i s (18) fanden bei Nagetieren nach kleinen Gaben von Östrogenen einen vermehrten Gehalt von Prolaktin in der Hypophyse und im Blut. Aber erst bei zunehmender Dosierung war

eine Hemmung des LH und LTH nachweisbar. L a q u e u r und F l u h m a n n (19) und A s c h h e i m und V a r a n g o t (20) fanden hingegen, daß die Androgene das FSH noch stimulieren, wenn sie das LH noch hemmen. Erst bei steigender Dosierung wurden FSH und LH gehemmt. H e r l a n t (21) schließlich berichtet, daß das Progesteron in kleinen Mengen die Produktion der luteinisierenden Faktoren fördert und daß eine Hemmung erst nach längerer Verabreichung eintrat. B u r r o w (14) vertrat die Ansicht, daß wahrscheinlich auch das FSH durch Progesteron gehemmt wird.

Die dem Ovarium und seiner Funktion übergeordnete Stellung des Hypophysenvorderlappens konnte man zusätzlich durch die Folgen einer Hypophysenentfernung beweisen. So bemerkten S m i t h und W h i t e (22) nach Exstirpation der Hypophyse sehr rasch eine Atrophie der Ovarien und eine sekundäre Schrumpfung des Genitalschlauches, eine Atresie der reifen oder reifenden Follikel und eine Rückbildung der Corpora lutea.

Die innere Sekretion der Keimdrüsen und des Hypophysenvorderlappens jedoch wird durch ein nervöses Zentrum beherrscht. H o h l w e g und J u n k m a n n (23) waren ziemlich die ersten, die ein den Fortpflanzungsfunktionen übergeordnetes Sexualzentrum im Hypothalamus postulierten. Bei ihren Versuchen wurden kastrierte Hypophysen in die Nieren von Ratten implantiert und diese anschließend kastriert. Die im-

plantierten Hypophysen zeigten nach 3 Wochen keine Anzeigen der Kastration mehr. Nach diesen Versuchen stellen sich die Beziehungen zwischen Keimdrüse und Hypophyse so dar, daß das nervöse Zentrum auf einen bestimmten Sexualhormonspiegel reagiert und die Tätigkeit der Hypophyse in dem Sinne regelt, daß bei eintretendem Mangel an Sexualhormon auf nervösen Wege eine verstärkte gonadotrope Vorderlappensekretion zustande kommt, die ihrerseits rein hormonal zu einer vermehrten Produktion der Keimdrüsenhormone führt. Diese wirken wieder auf das Zentrum zurück.

Die Annahme des Vorhandenseins eines nervösen Zentrums wird durch viele andere Experimente gefestigt. So berichteten C a h a n e und C a h a n e (24), daß ein Stich in das Infundibulum nicht nur Degenerationserscheinungen an der Hypophyse selbst, sondern auch eine Genitalatrophie zur Folge hatte. S p a t z (25) verlegte den Sitz des Sexualzentrums in die Gegend des Tuber cinereums, nachdem er an einem Knaben mit tumorartigen Veränderungen im Tuber cinereum des Diencephalons, eindeutige Erscheinungen der Pubertas praecox fand. S p a t z , B u s t a m e n t e und W e i s s c h e d e l (26) zerstörten durch Elektrokoagulation diese Stelle im Tuber cinereum des Kaninchen, worauf trotz erhaltender Hypophyse Atrophie der Gonaden und ihrer Erfolgsorgane eintrat. Auch W e s t m a n und J a k o b s o h n (27) beschäftigten sich in ihren Unter-

suchungen mit diesem Problem. Sie durchtrennten bei Ratten und Kaninchen den Hypophysenstiel, wonach sich eine Störung der Sexualfunktionen einstellte. Die Gonaden wurden atrophisch und beim Kaninchen blieb die Ovulation nach dem Coitus aus. Umgekehrt konnten M a r s h a l l und V e r n e y (28) beim Kaninchen die Ovulation durch elektrische Reizung des Gehirns auslösen, indem eine Elektrode vom Rachendach, die andere vom Nacken aus wirkte. Bei durchtrennten Hypophysenstiel blieb die Ovulation aus.
Auf Grund der oben genannten Befunde steht beim Herstellen von Beziehungen zwischen Hypothalamus und Hypohyse das Tubergebiet im Vordergrund. Ungeklärt aber ist die nervöse und inkretorische Verbindung zwischen Hypophysenvorderlappen und Diencephalon. H e s s (29) ist der Ansicht, daß die neurokrinen Wirkstoffe des Tuber cinereum durch die Gewebslymphe übertragen werden. S p a t z (30) wiederum hält die Neurohypohyse für das Verbindungsglied zwischen Hypothalamus und Adenohypohyse. S p a t z (30) und H a r r i s (31) nehmen an, daß die gefäßreiche Grenzfläche zwischen Adeno- und Neurohypophyse die Verbindung zwischen Hypothalamus und Hypophyse darstellt. Und zwar verläuft der Blutstrom nach H a r r i s und G r e e n (32) vom Tuber cinereum zum Hypophysenvorderlappen. Sie nehmen nun an, daß von den hypothalamischen Nervenednigungen ein Stoff in die Pfortader-

gefäße abgegeben wird und in diesen zum HVL gelangt. Dafür sprechen auch die Rattenversuche, in denen bei hypophysektomierten Tieren nach Transplantation einer Hypophyse der Ovarialzyklus wieder normal wurde, wenn die Hypophyse so transplantiert wurde, daß die Portagefäße hineinwachsen konnten.

B o r e l l , Ö s t r ö m und W e s t m a n n (33) versuchten mittels der Isotopentechnik unter Verwendung von P^{32} die physiologischen Prozesse im Hypophysen-Zwischenhirnsystem zu erforschen. Offenbar kann die Intensität der nervösen bzw. hormonalen Prozesse im Tuber cinereum, Adenohypophyse und in den Ovarien beim Kaninchen durch die Veränderungen im Phosphatstoffwechsel dargestellt werden. Im Tuber cinereum und in der Adenohypophyse des Kaninchen, welches keine Spontanovulation besitzt, war unmittelbar nach dem Coitus der Phosphatstoffwechsel stark erhöht. Aber im Ovar setzte eine Erhöhung erst 30 - 60 min. nach dem Coitus ein und erreichte ihr Maximum nach 9 - 10 Stunden.

Das Diencephalon und die Hypophyse als die Zentralstellen des vegetativen Systems sind nicht nur den Gonaden, sondern auch den anderen Drüsen mit innerer Sekretion übergeordnet. Daher ist eine enge Wechselwirkung zu den anderen Funktionskreisen vorhanden und Änderungen in einem Funktionskreis zeigen gleichzeitig ihre Auswirkungen in allen anderen. So haben G u m b r e c h t und L o e s e r (34) gezeigt,

daß zwsichen dem Funktionszustand der weiblichen Keimdrüse und der Größe der jeweiligen Hormonproduktion und -abgabe in der Schilddrüse ein Zusammenhang besteht, denn bei Tieren konnten die Eireifungsvorgänge im Ovar durch Schilddrüsenhormon beschleunigt werden. Daß nach Hypophysektomie eine Atrophie der Schilddrüse eintritt, ist schon lange bekannt. S i e g e r t (35) sah sogar in der Schilddrüse den zyklussteuernden Faktor. Nach ihm soll das von dem Ovar zum Uterus kommende Follikelhormon von diesem resorbiert werden und von dort auf die Schilddrüse wirken. Die Schilddrüse würde nun ihre Funkton vermehren und die damit verbundene gesteigerte Ausschüttung von Schilddrüsenhormon auf die Ovarien zurückwirken. Vorläufig stehen allerdings S i e g e r t und seine Mitarbeiter mit dieser Anschauung allein.

Die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde wurden im Jahre 1927 geklärt. P. E. S m i t h (36) stellte damals fest, daß bei Ratten nach Exstirpation der Hypophyse eine Atrophie der Genitalien, der Schilddrüse und der Nebennierenrinde auftrat. Es wurde fast ausschließlich die Zona fasciculata betroffen. Die NNR steht durch ACTH unter hypophysärer Kontrolle. Umgekehrt konnte W y m a n (37) eine Keimdrüsenatrophie durch Epinephrektomie erzeugen.

Die Corticosteroide und die Sexualhormone besitzen eine große Ähnlichkeit. C o l l o w u. P a r k e s

(38) konnten sogar 1936 aus der NNR des Ochsen Progesteron isolieren. 1944 gelang es H o f f - m a n n (39) auch in menschlichen Nebennieren Progesteron nachzuweisen.

II. Zyklusstörungen:

In den ersten Betrachtungen über den pathologischen Zyklus wurde das Ovar und der Uterus in den Mittelpunkt des krankhaften Geschehens gestellt. In späteren Untersuchungen zeigte es sich dann aber, daß das Ovar in seiner Funkton von anderen Organen, insbesondere von der Hypophyse und dem Zwischenhirn abhängig ist. Wie oben schon festgestellt werden konnte, sind die einzelnen Organe in einem Funktonskreis zusammengeschlossen, in dem die einzelnen Teile sich wechselseitig in ihrer Funktion beeinflussen. So konnte festgestellt werden, daß eine verminderte bzw. vermehrte Hormonproduktion in der peripheren Drüse über das Zwischenhirn durch entsprechende vermehrte oder verminderte Abgabe des glandotropen Hormons wieder ausgeglichen wird. Nach H u s s - l e i n (40) beruht auf diesem Funktionskreisprinzip mit all seiner Eigentümlichkeit, hauptsächlich der Fähigkeit zur Gegenregulation und zur Kompensation, die Gesetzmäßigkeit der Rhythmik und des zyklischen Ablaufs.

a. psychisch-vegetative Störungen:

Nach unserer heutigen Auffassung ist das Diencepha-

lon als gemeinsames Regulationszentrum für das gesamte innersekretorische System anzusehen. Da hier auch die übergeordneten Zentren für die neurovegetative Steuerung liegen und nervöse Bahnen das Diencephalon mit der Großhirnrinde verbinden, wird hierdurch auch die Psyche in die Beeinflussungssphäre miteinbezogen.

Daraus erklären sich die psychischen Störungen des Zyklus, worüber zahlreiche Publikationen vorliegen. In diesem Zusammenhang sei insbesondere auf die experimentellen Untersuchungen von S t i e v e (41) hingewiesen, die er an Hühnern, Tauben und Molchen durchgeführt hat. Er konnte beobachten, daß durch psychische Erregung des Nervensystems eine Rückbildung der Keimdrüsen hervorgerufen wurde und zwar gilt dies für die männlichen wie für die weiblichen Keimdrüsen.

Im Leben des Kulturmenschen spielen psychische Erregungen sicherlich eine noch weit größere Rolle als in der Tierwelt und es erscheint desnalb auch selbstverständlich, daß gerade beim Menschen Erkrankungen des Zentralnervensystems letztlich sich auch auf die Keimdrüsen auswirken. So beschreibt L u f t (42), daß bei einer Frau während des Aufenthaltes im Gefängnis meist die Blutung aussetzt und zwar besonders dann, wenn die Betreffende eine schwere Strafe erwartet. M a y e r (43) berichtete, daß Frauen im Anschluß an ein Ereignis, welches sie stark erregte, ganz plötzlich aus der Gebärmutter zu bluten begannen. Solche

Schreckblutungen wurden insbesondere während der schweren Luftangriffe im letzten Krieg immer wieder beobachtet; ebenso sind Schreckamenorrhoen nach Vergewaltigungen aufgetreten.

C o r n e r (44) und Z u c k e r m a n n (45) vertreten die Auffassung, daß als Folge eines emotionellen Traumas ein Block entsteht, der die normale Auslösung von Impulsen des Diencephalons zur Hypophyse für die Produktion von Luteinisierungshormon verhindert. Mit dem Aufhören der LH-Ausschüttung kann der ovarielle Follikel nicht länger Östrogen erzeugen und die Frau entwickelt eine Amenorrhoe.

b. traumatische Störungen:

Auch traumatische Schädigungen des Diencephalons z. B. nach Commotio oder entzündlichen Veränderungen und Tumorbildungen am Boden des 3. Ventrikels können erfahrungsgemäß zu Zyklusstörungen führen, wie in zahlreichen tierexperimentellen Studien insbesondere von H e s s (29), S p a t z (25), H a r r i s (31) und W e s t m a n (27) nachgewiesen werden konnte.

Zu den traumatischen Schädigungen ist auch die Amenorrhoe während eines schweren Hungerzustandes zu rechnen, wie es aus den Untersuchungen von S t e f k o (46) ersichtlich ist. Auch S t i e v e (47) berichtet über einen Fall einer 18 Jahre alten Frau, bei der während einer Hungerperiode eine Amenorrhoe auf-

trat. Bei ihr gab es im Sektionsbefund neben den typischen Anzeichen des schweren Hungerzustandes keinerlei Anzeichen einer bestehenden anderweitigen Krankheit.

Zu den eben erwähnten Zyklusstörungen infolge Unterernährung wären auch noch diejenigen zu rechnen, die infolge Vitaminmangel oder Intoxikationen auftreten. S e i t z (48) und andere vertreten aber die Auffassung, daß diesen Faktoren als alleiniger Ursache doch wohl nur in den extremsten Fällen eine Bedeutung zukommt.

c. Hormonelle Störung:

Bei der Betrachtung der hormonellen Zyklusstörungen muß darauf hingewiesen werden, daß bei der engen funktionellen Verknüpfung der Funktionskreise aller endokrinen Drüsen durch das Diencephalon bei Störung einer einzelnen Drüse zwangsläufig eine Gleichgewichtsstörung im gesamten System erfolgen muß. Es gibt also grundsätzlich keine nur von einer einzelnen Drüse verursachte Störung, sondern immer nur eine pluriglanduläre. Hierbei hängt es von der Intensität des Störungsmomentes ab, ob es durch die gegenregulatorischen und kompensatorischen Maßnahmen zu einer Angleichung ohne Manifestierung im Zyklusbereich kommt. Grundsätzlich kann aber jede Hyper- und Hypofunktion, insbesondere auch eine solche der Schilddrüse und Nebennieren, zu Zyklus-

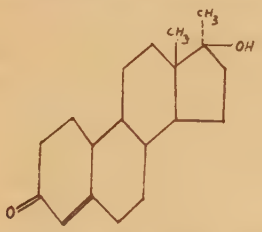
anomalien führen, wie L e r m a n (49) und S t ö c k e l (50) berichteten.

III. Änderung des Zyklus durch Methylnortestosteron (MNT):

Ebenso wie durch Hyperfunktion einer Drüse kann auch durch die Applikation eines hormonalen Medikamentes eine Veränderung des Zyklus bewirkt werden. Daß durch Progesteron die Follikelreifung gehemmt und die Ovulation unterdrückt werden kann, wurde durch zahlreiche experimentelle Untersuchungen nachgewiesen. Bei Verabreichung von Progesteron vom 4. Zyklustag an bis etwa zur Mitte des Intervalls wird die Follikelreifung im Ovar unterdrückt. Gibt man dagegen das Progesteron in der Mitte des Intervalls, dann steht die Ovulationshemmung im Vordergrund. Außerdem ist aber die Beeinflussung des Follikelapparates durch Progesteron auch eine Frage der Dosierung. So verabreichten B ü t t n e r und S t ü r m e r (51) reifen weiblichen Kaninchen verschieden hohe Dosen Progesteron und stellten fest, daß durch kleine Hormonmengen der Follikelapparat nicht merklich verändert wurde. Für die orale Progesteronbehandlung gab es bis vor kurzem nur das 1938 synthetisierte Pregneninolen (Anhydro-oxy-progesteron). Nunmehr wurden von amerikanischen Forschern Gestagene entwickelt, welche die Wirkung des Progesterons weit übertreffen. Zu diesen gehört u.a.

auch das Methylnortestosteron, 17-α- methyl-19-nortestosteron.

a. Chemie, Physiologie und Pharmakologie des Methylnortestosteron:



Nach den Untersuchungen von F e r i n (52) besitzt es bei sublingualer Anwendung eine zehnmal stärkere Aktivität als injiziertes Progesteron. Oromucosal verabfolgt hat dieses Steroidhormon einen progestativen Schleimhauteffekt, der beim Menschen 150 mal so stark ist wie der des Progesterons (S t a e m m l e r und L a u r i t z e n (53)). Auf Grund der Untersuchungen von S a u n d e r s und D r i l l (54) und von O v e r b e e k und de V i s s e r (55) wissen wir, daß Methylnortestosteron auch eine androgene und eine relativ starke anabole Wirkung hat. Nach den Erfahrungen von O v e r b e e k und de V i s s e r ist die Toxizität gering. Die Ausscheidung erfolgt nicht wie beim Progesteron als Pregnandiol, ebenso bleiben die 17-Ketosteroide unbeeinflußt (G r e e n b l a t t (56). Für den progestativen Charakter des Mehtylnortestosteron ist auch der thermogenetische Effekt bezeichnend, der sich in einer typischen Erhöhung der Basaltemperatur ausdrückt.

b. Bisher bekannte Versuchsergebnisse mit MNT:

MNT wird infolge seines ovulationshemmenden Effektes zur Zeit von dem Physiologen P i n c u s und dem Gynäkologen R o c k (57) in seiner Wirkung als Antikonzeptionsmittel geprüft, indem sie ungefähr 250 Frauen der mittelamerikanischen Insel Puerto Rico für diesen Versuch benutzen. Die Anwendung des 19-Norsteroids erfolgte auch schon versuchsweise bei verschiedenen Amenorrhoeformen und funktionellen Blutungsstörungen infolge mangelhafter Gelbkörperfunktion. So berichtet F e r i n (58) über seine Erfolge mit MNT in der gynäkologischen Therapie. Er verabreichte bei einer hämorrhagischen Metropathie bei glandulär cystischer Hyperplasie im Blutungsstadium täglich 5 mg MNT 5 - 6 Tage lang, worauf eine Abbruchblutung eintrat. Bei einem besonders demonstrativen Fall von Mittelschmerz mit extremer Leukorrhoe und übermäßiger Steigerung der Libido konnte F e r i n diese Symptome durch Verabreichung von 0,5 - 2 mg MNT vom 11. - 15. Tag des Zyklus völlig aufheben. Die schwangerschaftserhaltende Wirkung ist nach den Untersuchungen von O v e r b e e k und de V i s s e r (55) allerdings schwächer als beim Progesteron. K a i s e r (59) konnte an 5 Frauen mit primärer und sekundärer Amenorrhoe durch MNT eine Umwandlung eines proliferierenden Endometriums erzielen, nachdem er täglich 15 mg über 10 Tage verabreicht hat.

Eigene Untersuchungen

Im Tierversuch wurde die Änderung der Genitalfunktion durch Zufuhr von Methylnortestosteron bei Ratten untersucht. Es ist bekannt, daß mit männlichen Keimdrüsenhormonen das Auftreten des physiologischen Brunstzyklus bei der normalen erwachsenen Ratte verhindert werden kann. A b t (60) injizierte seinen weiblichen Albinoratten verschieden große Dosen von Testosteronpropionat. Nach der Hormonmedikation zeigten die Vaginalabstriche das typische Diöstrusbild. Aus diesen Feststellungen ist eine eindeutige Wirkung des androgenen Hormons auf die zyklischen Abläufe in den Ovarien ersichtlich.

Die Brunstreaktion ist vorzüglich für das Studium aller funktionellen Erscheinungen geeignet, die mit der Follikelreife und der Bildung des Follikulins zusammenhängen. Nach grundlegenden experimentellen Arbeiten vor allem der Amerikaner konnte genau über die Brunstreaktion der Nagetiere berichtet werden. S t o c k a r d und P a p a n i c o l a u (61) hatten 1917 beim Meerschweinchen und etwas später L o n g und E v a n s (62) bei der Ratte und A l l e n (63) bei der Maus die Veränderungen der Vaginalschleimhaut genau studiert und ihre Abhängigkeit von der Funktion des Eierstockes festgestellt. Durch die Ovarialfunktion kommt es zu einem Auf- und Abbau der Scheidenschleimhaut, die sich in

charakteristischer Weise im Scheidensekret äußert. Einen Überblick über die Periodizität der Änderungen des Scheidensekrets bekommt man durch tägliche Vaginalabstriche, welche man nach verschiedenen Methoden färben kann. Aus der Quantität und Qualität der in den Abstrichen enthaltenen Zellen können Rückschlüsse auf den Funktionszustand der Ovarien gezogen werden. Als Versuchstiere hierfür eignen sich am besten die spontan ovulierenden Nagetiere.

a. Material und Methodik:

In den anschließend besprochenen Versuchen wurden Ratten verwendet, da sich bei ihnen das Scheidensekret relativ leicht entnehmen läßt. Ratten haben ebenso wie weiße Mäuse eine periodische Brunst. Die Dauer des vaginalen Zyklus schwankt manchmal nicht unerheblich und ist von verschiedenen Umwelteinflüssen abhängig. So kann es durch falsche Ernährung zu einem Daueröstrus kommen, der eine Funktionsschwäche des Ovariums darstellt und bedingt ist durch Atresie der Follikel. Ernährt man die Ratte Vitamin-A-frei, so tritt nach 5 - 6 Wochen ein Daueröstrus auf, der von der Ovarialfunktion unabhängig ist, da er sich auch bei der kastrierten Ratte einstellt. Die A-Vitaminose bewirkt eine tiefgreifende metaplasmatische Veränderung an den verschiedenen Schleimhäuten, die sich bei der Vaginalschleimhaut in der östralen Reaktion äußert. Ebenso

kann durch exogen zugeführte Gifte die Ovarialfunktion gestört werden. K r a u l (64) hatte die Beobachtung gemacht, daß man durch Adrenalin bei sexuell reifen Mäusen den Zyklus zum Aufhören bringen kann. Bei Gabe von Morphin wird der Zyklus nach einigen Wochen unregelmäßig. Nach chronischer Alkoholzufuhr kommt es ebenfalls zu einer Störung des Zyklus, es entsteht ein Daueröstrus. Ebenso spielen die Helligkeit, die Wärme und die Jahreszeit bei der Beeinflußung der Ovarialfunktion eine Rolle.

Im Mittel dauert der vaginale Zyklus bei der Ratte 4 - 5 Tage. Als Zyklus wird eine Follikel- und eine Corpus luteum-Phase bezeichnet. A l l e n (63) gibt ein Intervall von 4 1/2 Tagen an, während Z o n d e k (12) eine durchschnittliche Dauer von 6 - 8 Tagen feststellte. Auch die Dauer der Brunst ist verschieden. Allgemein dauert der Östrus 1 - 2 Tage.

In einem Zyklus reihen sich nach Z o n d e k (12) folgende 4 Phasen aneinander:

Diöstrus - sogenanntes Ruhestadium

Das Vaginalsekret enthält Schleim, Leukocyten und Epithelien. Die Scheidenschleimhaut zeigt eine Reihe zylinderischer Basalzellen, auf ihnen 1 - 2 Reihen polygonaler Zellen und 1 - 2 Reihen Schleim sezernierende Zylinderzellen mit vereinzelte Leukocyten. In diesem Stadium sieht man im Ovar die Corpora lutea früherer Zyklen, während schon wieder kleine bis mittelgroße

Follikel heranwachsen. Das Ruhestadium dauert nach S t o e c k e l (65) 48 Stunden.

Proöstrus - Proliferationsphase

Im Vaginalsekret sind Epithelzellen. Die Scheidenschleimhaut baut sich auf, sodaß über der Basalzellschicht 8 - 10 Reihen polygonaler Zellen sich befinden, deren oberste Schicht sich zu verhornen beginnt. Darüber sind 1 - 2 Reihen Schleim enthaltender, aber nicht mehr Schleim sezernierender Zellen, die sich abstoßen. Im Ovar reifen die Follikel heran. Es sind nun größere Follikel mit einer Follikelhöhle vorhanden. Dieses Stadium umfaßt eine mittlere Dauer von 12 Stunden.

Östrus - Brunstphase

Das Sekret enthält nur Schollen, welches kernlose, blass gefärbte große Zellen sind. Die Vaginalschleimhaut hat über einer Reihe Basalzellen 10 - 12 Reihen polygonale Zellen aufgeschichtet. Die obersten verhornten Zellagen (Schollen) heben sich lamellenartig ab, um in das Scheidenlumen abgestoßen zu werden. Im Ovarium befinden sich jetzt große Follikel mit großer Follikelhöhle und kleine Granulosazellen, umgeben von 2- 3 Reihen Thecazellen. Dieses Stadium dauert 9 - 12 Stunden. Beim Übergang zum Metöstrus beginnt die Corpus luteum-Bildung.

Metöstrus - Abbauphase

Das Vaginalsekret besteht aus einem Gemisch von Leukocyten, Epithelien und Schollen. Die Schleimhaut enthält

auf der Basalzellschicht polygonale von Leukocyten durchsetzte Zellen, die sich bis zur Basalzellschicht abstoßen. Im Ovar befinden sich junge Corpora lutea. Die Abbauphase hat eine durchschnittliche Dauer von 25 Stunden.

In der Vagina kann man schon makroskopisch zwei Zustände an der Wand der Scheide unterscheiden; der feuchte-rötliche im Intervall und der trockene-weiße während der Brunst. Der Vaginalinhalt ist einerseits schleimig, andererseits trocken-käsig, sodaß man schon makroskopisch an dem "krisseligen" Zustand des Vaginalsekrets die Brunstphase erkennen kann.

b. Versuchsdurchführung:

In den folgenden Versuchen wurden bei 40 weiblichen Albinoratten täglich während 92 Tage Vaginalabstriche gemacht. Die Versuchstiere waren Wüstingratten und wogen während der Vorbereitungszeit im Durschnitt 2oo g. Untergebracht waren sie zu vieren in einem Käfig, alle unter den gleichen Umweltsbedingungen. Ihr Futter bestand hauptsächlich aus den Essenabfällen der Frauenklinik.
Während einer Zeit von 41 Tagen wurde täglich das Vaginalsekret der Versuchstiere geprüft, um dadurch den individuellen Vaginalzyklus festzustellen. Die Sekretentnahme wurde folgendermaßen ausgeführt: während

die Ratte von einer Hilfsperson gehalten wurde, strich man mit einer in der Flamme ausgeglühten und dann mit physiologischer Kochsalzlösung angefeuchteten Öse an der Wand der Vagina entlang. Das gewonnene Sekret wurde auf den Objektträger gebracht, mit Methylenblau gefärbt und anschließend mikroskopisch beurteilt.

Nach dieser Vorbereitungszeit von 41 Tagen bekamen die Tiere Methylnortestosteron intraperitoneal injiziert. Es wurde täglich jeder Ratte 0,05 mg MNT, mit Sesamöl verdünnt, gespritzt. Da jedoch diese Menge keine Änderung des Vaginalzyklus hervorrief, erhöhte man nach 6 Tagen die Dosis auf 1 mg MNT pro Ratte. Diese erhöhte Dosierung bekamen die Tiere, ebenfalls mit Sesamöl verdünnt, 23 Tage lang injiziert. Während dieser Zeit traten bei einigen Versuchstieren kropfähnliche Geschwülste auf, die nach 2 - 3 Tagen aufbrachen und rasch verheilten.

Nach Absetzen von MNT wurden 3 Tiere getötet und Ovarien und Hypophyse für eine histologische Untersuchung entfernt. Bei den anderen Ratten wurde der Vaginalzyklus noch 22 Tage lang weiterverfolgt.

Gleich nach dem Absetzen von MNT wurden die Tiere noch einmal gewogen (siehe nächste Seite).

Gewogen am 16.9.1958 und am 17.10.1958

Ratten-Nr.	Gewicht in g	Gewicht in g
1	200	220
2	225	250
3	220	250
4	210	210
5	260	270
6	220	230
7	160	170
8	230	250
9	210	240
10	220	240
11	160	180
12	190	200
13	250	270
14	230	250
15	210	240
16	190	240
17	200	220
18	180	200
19	265	280
20	180	230
21	320	360
22	250	260
23	180	190
24	230	260
25	200	230
26	190	230
27	200	220
28	200	220
29	220	230
30	215	260
31	170	210
32	210	250
33	210	250
34	190	220
35	210	220
36	230	260
37	180	230
38	210	240
39	200	210
40	210	260

Das durchschnittliche Gewicht einer Ratte war:	8.435 : 40 = 210,9 g	9.450 : 40 = 236,3 g

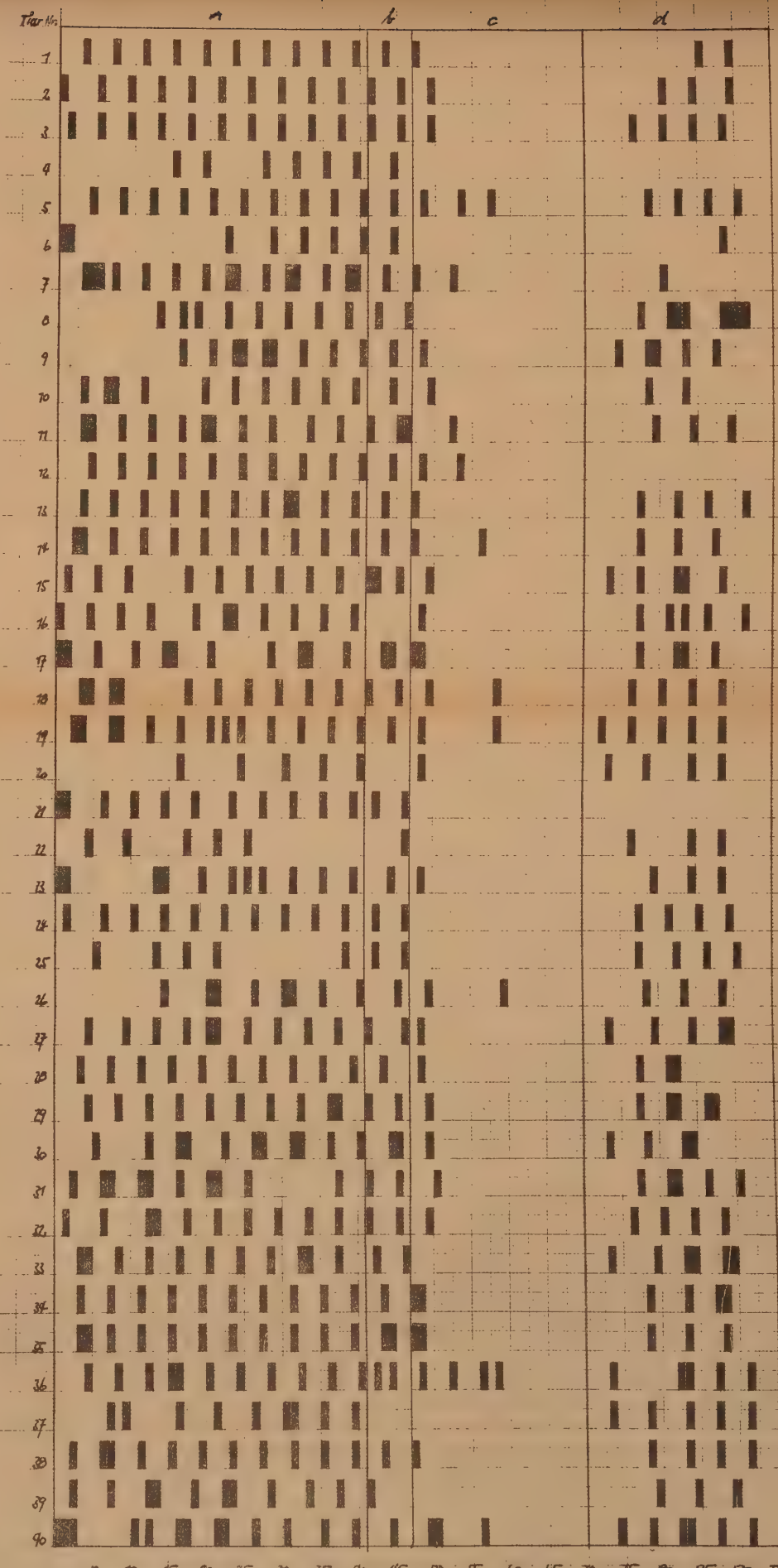


ABB. 1

VERLAUF DES VAGINALZYKLUS BEI 40 RATTEN WÄHREND

a) der Vorbereitungszeit

b) der täglichen Injektion von 0,05 mg Methylnortestosteron pro Ratte.

c) der täglichen Injektion von 1 mg MNT pro Ratte.

d) der Nachkontrolle.

c. Versuchsergebnisse:

Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung des Zyklusverlaufs aller 40 Tiere während der 92 Versuchstage. Die Vorbereitungszeit, die Methylnortestosteronzeit und die Zeit der Nachkontrolle sind genau angegeben. Die Zahl der Intervalle während der Vorbereitungszeit betrug 342. Ein Intervall bedeutet die Zeitspanne vom 1. Tag des Metöstrus bis zum 1. Tag (einschließlich) des folgenden Östrus. Während der Vorbereitungszeit war die durchschnittliche Intervallänge 4,36 Tage. Sie wurde nach Tabelle 1, 2 und 3 berechnet. Den genauen Prozentsatz der verschiedentätigen Intervalle dieser Zeit gibt Tabelle 12 an.
Während der täglichen Injektion von 0,05 mg Methylnortestosteron pro Ratte beträgt die mittlere Intervallänge 4 Tage (siehe Tabelle 4 und 5). Die Intervalldauer zur Zeit der täglichen Applikation von 1 mg Methylnortestosteron ist ebenfalls aus Tabelle 4 und 5 ersichtlich. Da bei sehr vielen Tieren nach dem 2. oder 3. Tag der Injektion die letzte Östrusphase erschien, wurde auch die Zeit von dem Metöstrustag danach bis zum Absetzen des Medikamentes als Intervall gezählt. Bei vielen Ratten erschien noch einige Male das Stadium der Proliferation, aber ein reines Schollenstadium war nicht mehr festzustellen.
Bei allen Tieren hörte der Brunstzyklus im Lauf der Methylnortestosteronzeit auf. Er blieb in der Phase des Abbaus stehen. Das Vaginalsekret zeigte nur noch Leukocyten, Epithelien, wenige Schollen und meistens auch

Schleim. Nach einer durchschnittlichen Dauer von 3,9 Tagen erschien keine Brunstphase mehr. Die genaue Zahl der Tage bis zur Unterbrechung des Zyklus zeigt Tabelle 6 und 7. Aus Tabelle 11 ersieht man nach der Methylnortestosterongabe keinen Zyklus mehr.

Nach Absetzen von Methylnortestosteron setzte die Brunstphase nach durchschnittlich 6,8 Tagen wieder ein, was ebenfalls aus Tabelle 6 und 7 ersichtlich ist. Die meisten Ratten bekamen die Östrusphase nach 6, 7, 8 und 18,9 % sogar nach 3 Tagen wieder, was aus Tabelle 11 ersichtlich ist. Bemerkenswert ist, daß bei den Versuchstieren, deren Brunstzyklus bei Gabe von 1 mg Methylnortestosteron schnell aufhörte, das Wiedereinsetzen der Östrusphase lange dauerte.

In der Nachkontrolle wurden die Zyklen der Tiere wieder vollkommen normal, wie man aus Tabelle 8 und 9 und aus Abbildung 1 ersehen kann. Im Mittel umfaßten diese Intervalle 4,28 Tage. Bei Ratte Nr. 8 setzte in der Nachkontrolle zweimal eine verlängerte Östrusphase ein. Als verlängert wurde ein Östrus angesehen, wenn mindestens an drei aufeinanderfolgenden Tagen im Vaginalsekret das reine Schollenstadium enthalten war. Nach G a e h t g e n s (66) könnte diese Kolpokeratose auf Vitamin A-freie Ernährung zurückzuführen sein, da diesem verlängertem Östrus auch kein reiner Proöstrus vorausgeht. Dies ist jedoch mit Wahrscheinlichkeit auszuschließen, denn die Ernährung war bei allen Ratten gleich.

Mittelwert:	mittl. Fehler:
a. Vorbereitungszeit	
4,36 Tage	0,127671 Tage
b. bei Gabe von 0,05 mg MNT	
4,28 Tage	0,100499 Tage
c. bei Gabe von 1 mg MNT	
17,9 Tage	0,81249 Tage
d. Zahl der Tage bis zum vollständigen Aufhören des Östrus:	
3,9 Tage	0,601 Tage
e. Zahl der Tage bis zum Wiedereintritt des Östrus:	
7,84 Tage	0,534 Tage
f. Nachkontrolle	
4,46 Tage	0,100499 Tage

Die mittleren Fehler wurden nach der Formel

$$m = \pm \sqrt{\frac{\sum d^2}{n\,(n-1)}}$$ berechnet, wobei

d die Differenz der Einzelmessungen vom Mittelwert

n die Anzahl der zur Bildung des Mittelwertes vorhandenen Glieder bedeutet.

Daß kein ernster Grund vorliegt, die Differenz der Mittelwerte von Vorbereitungszeit und Nachkontrolle für mehr als ein reines Zufallsergebnis zu halten, wurde mit Hilfe des Fischer'schen t-Testes bewiesen. Nach P ä t a u (69) ist dies der Fall, wenn $P > 0{,}05$ ist. In unserem Fall ist $P = 0{,}41$.

ter-Nr.	1.I.	2.I.	3.I.	4.I.	5.I.	6.I.	7.I.	8.I.	9.I.	10.I.
1	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
2	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4
3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
4	4	8	4	4	4					
5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
6	6	4	4	4						
7	2	4	4	4	4	4	3	4	3	
8	3	2	4	4	4	4	4			
9	4	3	3	4	4	4				
10	3	4	8	4	4	4	4	4		
11	4	4	4	3	4	4	5	4	4	
12	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
13	4	4	4	4	4	4	3	4	4	
14	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
15	4	4	8	4	4	4	4	4	4	
16	4	4	6	4	4	4	4	4	4	
17	4	5	4	5	8	4	5			
18	3	9	4	4	4	4	4	4		
19	4	4	4	4	2	2	4	4	4	4
20	8	6	5	5						

Tab. 1: Intervalldauer (in Tagen) der 1. - 20. Ratte während der Vorbereitungszeit.

I = Intervall

Tier-Nr.	1.I.	2.I.	3.I.	4.I.	5.I.	6.I.	7.I.	8.I.	9.I.	10.
21	5	4	4	4	4	4	4	4	4	
22	5	8	4	4						
23	13	4	4	2	2	4	4	4		
24	5	4	4	4	4	4	4	4	4	
25	8	4	4	17						
26	6	5	4	4	5					
27	5	4	4	4	3	4	4	4	4	
28	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
29	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
30	7	4	5	4	4	4	4			
31	4	4	4	4	4	12	4			
32	5	6	4	4	4	4	4	4	4	
33	4	4	4	4	4	4	4	4		
34	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
35	3	4	4	4	4	4	4	4	4	
36	4	4	3	4	4	4	4	4	4	
37	2	7	5	5	4	4	4			
38	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
39	5	5	5	4	5	5	4	4		
40	8	2	4	4	4	4	5	4		

Tab. 2: Intervalldauer (in Tagen) der 21. - 40. Ratte während der Vorbereitungszeit.

Fortsetzung von Tab. 1

Tier-Nr.	Zahl der Intervalle	Mittelwert der einzelnen Intervalle (in Tagen)
1	9	4
2	10	4,3
3	10	4
4	5	4,8
5	9	4
6	4	5,5
7	9	3,6
8	7	3,6
9	6	3,7
10	8	4,4
11	9	4
12	9	4
13	9	3,9
14	9	4
15	9	4,4
16	9	4,2
17	7	5
18	8	4,3
19	10	3,6
20	4	6
21	9	4,1
22	4	5,2
23	8	4,6
24	9	4,1
25	4	8,2
26	5	4,8
27	9	4
28	9	4
29	9	4
30	7	4,6
31	7	5,1
32	9	4,3
33	8	4
34	9	4
35	9	3,9
36	9	3,9
37	7	4,4
38	9	4
39	8	4,6
40	8	4,4
	342	174,5: 40 = 4,36 Tage

Tab. 3: Der Mittelwert der Intervalldauer während der Vorbereitungszeit beträgt 4,36 Tage.

	a	b		
Tier-Nr.	1.I.	1.I.	2.I.	3.I.
1	4	22		
2	4	20		
3	4	20		
4	5	23		
5	4	5	4	12
6	4	23		
7	4	5	17	
8	4	23		
9	4	21		
10	5	20		
11	4	17		
12	4	5	16	
13	4	22		
14	4	9	13	
15	3	20		
16	6	21		
17	4	21		
18	4	9	11	
19	4	10	10	
20	6	22		

Tab. 4: Intervalldauer (in Tagen) der 1. - 20. Ratte während der Zeit der täglichen Injektion von:
a. 0,05 mg Methylnortestosteron
b. 1 mg Methylnortestosteron

Tier-Nr.	a	b		
	1.I.	1.I.	2.I.	3.I.
21	4	23		
22	6	23		
23	5	21		
24	4	23		
25	4	23		
26	5	10	10	
27	5	21		
28	4	6	5	10
29	4	20		
30	4	20		
31	4	19		
32	4	20		
33	4	23		
34	4	21		
35	3	21		
36	2	4	4	11
37	6	23		
38	4	22		
39	5	23		
40	5	6	13	

Tab. 5: Fortsetzung von Tab. 4
Intervalldauer (in Tagen der 21. - 40. Ratte während der Zeit der täglichen Injektion von MNT

a. Mittelwert beträgt 4,28 Tage

b. Mittelwert beträgt 17,9 Tage

(Als Intervall wurde auch noch die Zeit vom letzten Östrustag bis zum Absetzen des Präparates gerechnet.)

Tier-Nr.	A	B
1	1	15
2	3	10
3	3	6
4	0	-
5	11	8
6	0	18
7	6	10
8	0	7
9	2	4
10	3	8
11	6	9
12	7	-
13	1	7
14	10	7
15	3	3
16	2	7
17	2	7
18	12	6
19	12	2
2o	2	3

Tab. 6: A. Die Anzahl der Tage bis zum vollständigen Aufhören des Östrus bei der täglichen Injektion von 1 mg Methylnortestosteron (einschließlich des letzten Östrustages)

B. Die Anzahl der Tage vom Aufhören der Injektion bis zum Wiedereintritt des 1. Östrus.

Tier-Nr.	A	B
21	0	-
22	0	6
23	2	9
24	0	7
25	0	8
26	13	8
27	2	3
28	13	7
29	3	7
30	3	3
31	4	7
32	3	6
33	0	3
34	2	8
35	2	8
36	12	3
37	0	3
38	1	8
39	0	9
40	10	4

Tab. 7: Fortsetzung von Tab. 6

A. Bei Injektion von 1 mg Methylnortestosteron (täglich) hört nach durchschnittlich 3,9 Tagen der Östrus auf.

B. Bei Aufhören der Injektion setzte nach durchschnittlich 6,8 Tagen der Östrus wieder ein.

Tier-Nr.	1.I.	2.I.	3.I.	4.I.	Mittelwert
1	4				4
2	4	5			4,4
3	4	4	4		4
4					
5	4	4	4		4
6					
7					
8	4	5			4,5
9	4	4	4	4	4
10	5				5
11	5	5			5
12					
13	5	4	5		4,7
14	5	5			5
15	4	5	5		4,7
16	4	2	3	5	3,5
17	5	4			4,4
18	4	4	4		4
19	4	4	4	4	4
20	5	6	4		4

Tab. 8: Intervalldauer (in Tagen) der 1. - 20. Ratte während der Nachkontrolle

Tier-Nr.	1.I.	2.I.	3.I.	4.I.	Mitellwert
21					
22	8	4			6
23	5	4			4,4
24	4	4	4		4
25	5	4	4		4,3
26	5	5			5
27	2	3	5	4	3,8
28	4				4
29	4	4			4
30	5	5			5
31	4	4	4		4
32	4	4	4		4
33	6	4	4		4,7
34	5	4			4,4
35	5	5			5
36	9	4	4		5,7
37	5	5	4	4	4,5
38	5	4	4		4,3
39	5	5			5
40	4	4	4	4	4

Tab. 9: Fortsetzung von Tab. 8
Intervalldauer (in Tagen) der 21. - 40. Ratte während der Nachkontrolle.

Der durchschnittliche Mittelwert ist: 4,46 Tage

Tier-Nr.	Zahl der Intervalle	Mittelwert der einzelnen Intervalle (in Tagen)
1	1	4
2	2	4,4
3	3	4
4		
5	3	4
6		
7		
8	2	4,5
9	4	4
10	1	5
11	2	5
12		
13	3	4,7
14	2	5
15	3	4,7
16	4	3,5
17	2	4,4
18	3	4
19	4	4
20	3	4
21		
22	2	6
23	2	4,4
24	3	4
25	3	4,3
26	2	5
27	4	3,8
28	1	4
29	2	4
30	2	5
31	3	4
32	3	4
33	3	4,7
34	2	4,4
35	2	5
36	3	5,7
37	4	4,5
38	3	4,3
39	2	5
40	4	4
	92	156,3 : 35 = 4,46

Tab. 10: Der Mittelwert der Intervalldauer während der Nachkontrolle beträgt 4,46 Tage.

A			B		
0 Tage	10	25 %			
1 Tag	3	7,5 %	1 Tag	0	0 %
2 Tage	8	20 %	2 Tage	1	2,7 %
3 Tage	7	17,5 %	3 Tage	7	18,9 %
4 Tage	1	2,5 %	4 Tage	2	5,4 %
5 Tage	-	- %	5 Tage	-	- %
6 Tage	2	5 %	6 Tage	4	10,8 %
7 Tage	1	2,5 %	7 Tage	9	24,3 %
8 Tage	-	- %	8 Tage	7	18,9 %
9 Tage	-	- %	9 Tage	3	8,1 %
10 Tage	2	5 %	10 Tage	2	5,4 %
11 Tage	1	2,5 %	15 Tage	1	2,7 %
12 Tage	3	7,5 %	18 Tage	1	2,7 %
13 Tage	2	5 %			

Tab. 11: A. Prozentsatz der Tage vom Beginn der täglichen Injektion von 1 mg Methylnortestosteron bis zum Aufhören des Östrus.

B. Prozentsatz der Tage vom Aufhören der Injektion bis zum Wiedereinsetzen des Östrus.

A			B		
2 täg. I.	8	2,5 %	2 täg. I.	2	2,2 %
3 täg. I.	12	3,6 %	3 täg. I.	1	1,1 %
4 täg. I.	254	84 %	4 täg. I.	55	60,5 %
5 täg. I.	23	7,3 %	5 täg. I.	29	31,9 %
6 täg. I.	5	1,58 %	6 täg. I.	2	2,2 %
7 täg. I.	2	0,63 %	7 täg. I.	-	- %
8 täg. I.	8	2,5 %	8 täg. I.	1	1,1 %
9 täg. I.	1	0,32 %	9 täg. I.	1	1,1 %
10 täg. I.	-	- %			
11 täg. I.	-	- %			
12 täg. I.	1	0,32 %			
13 täg. I.	1	0,32 %			
17 täg. I.	1	0,32 %			

Tab. 12: A. Der Prozentsatz der verschiedentägigen Intervall
während der Vorbereitungszeit

B. Der Prozentsatz der verschiedentägigen Intervall
während der Nachkontrolle

I = Intervall

d. Kritische Auswertung:

Aus den oben angegebenen Ergebnissen dieser Untersuchungen ist eine eindeutige Wirkung des Methylnortestosteron auf die zyklischen Abläufe in den Ovarien ersichtlich. Zunächst wurde versucht festzustellen, wie hoch die Dosierung sein muß, um gerade eine Hemmung der Ovarialfunktion bei der weißen Ratte zu erreichen und ob sich diese hemmende Wirkung nach Absetzen des Mittels weiter auf den Zyklus auswirkt.
Da bei der täglichen Gabe von 0,05 mg Methylnortestosteron pro Ratte der Ovarialzyklus keine Veränderung aufwies, wurde 1 mg Methylnortestosteron pro Ratte verabreicht. Das Sistieren des Zyklus bei dieser Dosierung ist als Zeichen einer Hemmung der Ovarialfunktion aufzufassen. 1 mg Methylnortestosteron scheint demnach die mininmalste Dosis für eine Ovulationshemmung bei der Albinoratte zu sein, zumal es in einer anderen Versuchsreihe durch die Applikation von 0,25 mg Methylnortestosteron pro Ratte nur zu einer Verzögerung der Ovulation kam. In diesen Versuchen wurde die Intervallänge von 4,36 Tage während der Vorbereitungszeit, auf 6,67 Tage während der Methylnortestosteronzeit verlängert.
Der Wirkungsmechanismus des Methylnortestosteron geht wahrscheinlich über eine Bremsung der Gondadotropinproduktion im Hypophysenvorderlappen. Dies scheint umso wahrscheinlicher, als auch der Mechanismus der Progesteronwir-

kung nach H o f f m a n n und B o s (67) eine Bremsung des gonadotropen Faktors der Hypophyse ist. Die Erscheinungen der Insuffizienz der Follikelreifung und Ovulation sind bei beiden Hormonpräparaten gleich. R o b s e n (68) sieht dagegen die Wirkung des Progesterons in einer direkten Inaktivierung des vorhandenen Follikulins.

Für die Einwirkung des Methylnortestosteron auf den Hypophysenvorderlappen spricht außerdem das Auftreten einiger Schilddrüsengeschwülste während der Injektionszeit. Wahrscheinlich wurde bei diesen Tieren die thyreotrope Hormonproduktion ebenfalls verändert. Nach H u s s l e i n (40) gibt es ohnedies niemals uniglanduläre, sondern immer pluriglanduläre Störungen. Es ist anzunehmen, daß diese Produktionsstörungen des Schilddrüsenhormons nach einigen Tagen durch gegenregulatorische Kräfte kompensiert werden konnten, da die Geschwülste abheilten.

Daß die Tiere nach Abschluß des Versuches wieder einen vollkommen normalen Genitalzyklus aufweisen, beweist, daß keine irreversiblen Schädigungen gesetzt wurden. Es handelt sich also nur um eine Bremsung der Ovarialfunktion während der Verabfolgung von Methylnortestosteron, was durch die histologische Untersuchung des Ovars bestätigt werden konnte. An den einen Tag nach Absetzen des Norsteroids entnommenen Ovarien zeigte sich keinerlei Veränderung.

Zusammenfassung:

40 reife weibliche Albinoratten wurden über einen Zeitraum von 23 Tagen täglich mit 1 mg Methylnortestosteron - welches freundlicherweise von den Scheringwerken zur Verfügung gestellt wurde - behandelt. Es zeigte sich, daß es bei diesen vorher zyklusstabilen Ratten während der Behandlungszeit zu einem Sistieren des Zyklus kam. Da die tägliche Verabfolgung von 0,05 mg Methylnortestosteron während einer Zeitdauer von 6 Tagen keinerlei Veränderung des Zyklus erreichte und die Gabe von 0,25 mg/200 g Methylnortestosteron in einer anderen Versuchsreihe nur eine Verlängerung des Ovarialzyklus erzielte, ist anzunehmen, daß bei der weißen Ratte 1 mg/200 g Methylnortestosteron die minimale Dosis für eine Ovulationshemmung darstellt. Daß diese Bremsung der Ovarialfunktion keine irreversiblen Schädigungen gesetzt hat, konnte durch die wieder vollkommen normalen Zyklen der Nachkontrolle bewiesen werden.

Literaturangaben

(1) Regnier de Graf: zit. n. H. Lax : Zbl. Gynäk. 78, 7, 1956

(2) K. E. Baer: wie (1)

(3) Joh. Müller: wie (1)

(4) Fraenkel L.: Arch. Gynäk. 68, 438, 1903

(5) Pincus und Zahl: J. Gen. Physiol. 20, 879, 1937

(6) G. van S. Smith und W. Smith: J. Obstetr. 36, 769, 1938

(7) Corner G. W. und Allen W. M.: Amer J. Physiol. 88, 326, 1929

(8) Butenandt A., U. Westphal und W. Hohlweg: Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chemie 84,227,193

(9) Aschheim und Zondek: Arch. Gynäk. 130, 21, 1927

(10) Smith P. E.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 24, H 2, 1926

(11) Rockenschaub A.: Zbl. Gynäk. 1338, 1954

(12) Zondek B.: Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens, Wien 1935

(13) Fevold H. L. und Fiske V. M.: Endokrinology 24, 823, 1939

(14) Burrows H.: J. Path. Bact. 51, 385, 1940

(15) Hisaw F. L.: Endocrinology 49, 732, 1953

(16) Hohlweg W.: Biol. und Path. des Weibes (Seitz-Amreich) 619, Wien-München 1953

(17) Reece R. P. und Turner C.W.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N. Y. 34, 402, 1936

(18) Lewis A. A. und Turner C. W.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N. Y. 48, 439, 1941

(19) Laqueur G. L. und Fluhmann C. F.: Endocrinology 30, 93, 1942

(20) Aschheim und Varangot: Compt. rend. Soc. Biol. Paris 130, 827, 1939

(21) Herlant M.: Compt. rend. Soc. Biol. Paris 131, 1315, 1939

(22) Smith und White: J. amer. med. Assoc. 97, 1861, 1931

(23) Hohlweg W. und Junkmann K.: Klin. Wschr. 321, 1932

(24) Cahane M. und Cahane T.: Rev. Franc. Endocrin. 13, 366, 1935

(25) Spatz H.: Hessisches Ärzteblatt 1950

(26) Spatz H., Bustamente M. und Weisschedel E.: Detsch. med. Wschr. 68, 289, 1942

(27) Westman A. und Jakobsohn D.: Acta obstetr. scand. 17, 235, 1937

(28) Marshall F. H. und Verney E. B.: J. of Physiol. 85, 12, 1935

(29) Hess W. R.: Die funktionelle Organisation des veg. Nervensystems, Basel 1948

(30) Spatz H.: Regensburger J. b. ärztl. Fortbildg. 2, 311, 1952

(31) Harris G. W.: Arch. Gynäk. 183, 35, 1953

(32) Harris G. W. und Green J. D.: J. of Endocrin. 5, 136, 1947

(33) Borell U., Öström A. u. Westman A.: Acta physiol. scand. (Stockh.)15,245,1948

(34) Gumbrecht P. und Loeser A.: Klin. Wschr. 1018, 1939

(35) Siegert F.: Arch. Gynäk. 152, 25, 1933

(36) Smith P.E.: J. Amer. Med. Assoc. 88, 158, 1927

(37) Wyman: Amer. J. Physiol. 86, 1928

(38) Callow R. K. und Parkes A. S.: J. of Physiol. 87, 28, 1936

(39) Hoffmann F.: Zbl. Gynäk. 68, 158, 1944

(40) Husslein H.: Arch. Gynäk. 183, 236, 1953

(41) Stieve: Zbl. Gynäk. 43, 1698, 1942

(42) Luft H. J.: Untersuchungen über die Ovarialfunktion von Gefangenen, Dr. Arbeit, Leipzig 1938

(43) Mayer A.: Physiologisches aus der gynäkolog. Sprechstunde 27, 443, 1932

(44) Corner: Lancet 6661, 1951

(45) Zuckermann: Lancet 256, 1031, 1949

(46) Stefko W. H.: Virchows Archiv 252, 1924

(47) Stieve: Der Einfluß des Nervensystems auf Bau und Tätigkeit der Geschlechtsorgane des Menschen, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1952

(48) Seitz: Geburtsh. und Frauenheilk. 10, 2, 1950

(49) Lerman: Progress in Gyn. New York 1950

(50) Stöckel E.: Zbl. Gynäk. 72, 15, 1950

(51) Büttner und Stürmer: Bitamine u. Hormone 2,255, 1942

(52) Ferin J.: Acta endocrinologica 22, 303, 1956

(53) Staemmler H. J. u. Lauritzen Chr.: Med. Klinik 2167,1956

(54) Saunders F. J. u. Drill V. A.: Endocrinology 58,567,1956

(55) Overbeek und de Visser: Acta endocr. 22, 318, 1956

(56) Greenblatt R. B.: J. Clin. Endocrin. 16, 896, 1956

(57) Pincus und Rock: Amer. J. Obstetr. Gynec. 75, 6: 1333, 1958

(58) Ferin J.: Bull. Soc. roy. Belge Gynec. et Obstetr. N. S. 26, 702, 1956

(59) Kaiser R.: Geburtsh. und Frauenheilk. 17, 1957

(60) Abt K. R.: Geburtsh. und Frauenheilk. 12, 735, 1952

(61) Stockard C. R. und Papanicolau G.N.: Amer. J. Anat. 22, 225, 1917

(62) Long und Evans: Univ. California Press Berkeley 1922

(63) Allen: Amer. J. Anat. Nr. 30

(64) Kraul: Arch. Gynäk. 131, 600, 1927

(65) Stoeckel (Schröder): Handbuch der Gynäkologie Bd. 1, H 2, 1928

(66) Gaehtgens G.: Mangelernährung und Generationsvorgänge im weibl. Organismus, Leipzig 1943

(67) Hoffmann J. W. und Bos L. H.: Endocrinology 26, 259, 1940

(68) Robson J. M.: J. Physiol. 90, 150, 1937

(69) Patau K.: Biol. Zbl. 63, 152, 1943

Ich danke Herrn Prof. Dr. W. Bickenbach für die Überlassung des Themas. Herrn Prof. Dr. G. Döring danke ich für die Beratung bei der Durchführung der Versuche und der Abfassung der Arbeit.

Das angewandte Methylnortestosteron wurde uns freundlicherweise von den Scheringwerken zur Verfügung gestellt.

Lebenslauf

Am 31. Mai 1933 wurde ich als fünftes Kind des Arztes Dr. Mohammed Akhundzadeh in Maku geboren.

Ab 1940 besuchte ich die Volksschule Teheran und trat dort 1946 in das College ein, welches ich 1953 nach bestandenem Abitur verließ. Anschließend beschäftigte ich mich mit dem Studium der deutschen Sprache. 1954 begann ich mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, an der ich 1957 meine ärztliche Vorprüfung bestand und anschließend mein klinisches Studium aufnahm. 1960 legte ich hier das Medizinische Staatsexamen ab.